**Функционирование системы репарации “мисматчей” в G-богатой области промотора гена *TERT* человека**

***Китаева М.И. 1, Савицкая В.Ю. 1, Монахова М.В. 2, Кубарева Е.А. 2***

*Студентка, 6 курс специалитета*

*1Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
 химический факультет, Москва, Россия*

*2Институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Москва, Россия*

*E-mail: makita01@mail.com*

В ходе репликации ДНК в клетках живых организмов возникают некомплементарные нуклеотидные пары или “мисматчи”. За репарацию таких повреждений отвечает система MMR – эволюционно консервативный процесс, позволяющий удалить “мисматчи” и заменить их на канонические комплементарные пары оснований. Основными белками MMR являются MutS – сканирующий ДНК в поисках “мисматча”, и MutL – вносящий разрыв в дочернюю цепь ДНК для инициации репарации. Целью работы является анализ эффективности функционирования белков MMR в G-богатых регуляторных областях генома, таких, как онкопромоторы.

Объектом исследования был выбран промотор гена *TERT*, кодирующий каталитическую субъединицу обратной транскриптазы теломеразы. В раковых клетках происходит гиперактивация *TERT*, основной причиной которой считается возникновение “драйверных” мутаций, представляющих собой замены C на T в кодирующей цепи промотора *TERT* в положениях 228, 250 и 242+243 в V хромосоме. Этот участок *TERT* промотора содержит GC-богатую область, потенциально способную к формированию G-квадруплексных структур в определенных условиях. Наша гипотеза заключается в том, что закрепление “драйверных” мутаций при онкологии связано со сниженной эффективностью работы системы репарации “мисматчей”, образованных в ходе замены C>T в GC-богатой области *TERT* промотора.

Проанализировано связывание белка MutS с 96-звенными синтетическими фрагментами ДНК различного GC состава, содержащими и не содержащими G/T пару. MutS эффективно связывает “мисматч”-содержащую ДНК, также как и ДНК с 82 % GC-составом без G/T пары; константы связывания в среднем составили около 100 ± 10 нМ. Сродство к контрольному субстрату рандомной последовательности без G/T пары с 53% GC-составом было снижено, константа связывания составила 245 ± 19 нМ.

Эффективность гидролиза модельных ДНК, содержащих GC-богатую область  *TERT*-промотора, комплексом белков MutS-MutL оказалась на 10-30 % выше по сравнению с ДНК с 53 % GC составом. Тем не менее, наличие “мисматча” значительно не повлияло на способность комплекса вносить разрыв.

Таким образом, MutS и MutL эффективно функционируют на GC-богатой последовательности *TERT*-промотора, однако повышенное сродство может мешать дискриминации G/Т пары внутри нее. Ранее было показано, что MutS и MutL в несколько раз эффективнее связываются с 96-звенным одноцепочечным фрагментом *TERT*-промотора, формирующим 3 тандемных параллельных G-квадруплекса [1]. Вероятно,  вторичная структура может выступать “ловушкой” для белков MMR, что также говорит о еще не изученных функциях MutS и MutL в подобных областях.

*Исследование выполнено в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова, регистрационный номер* *124030100060-7.*

**Литература**

1. Pavlova A.V., Savitskaya V.Y., Dolinnaya N.G., Monakhova M.V., Litvinova A.V., Kubareva E.A., Zvereva M.I. G-Quadruplex Formed by the Promoter Region of the hTERT Gene: Structure-Driven Effects on DNA Mismatch Repair Functions // Biomedicines. 2022. Vol. 10(8). Art. 1871.